

小児用栄養ドリンク剤に含まれる安息香酸の代謝

後藤政幸, 大塚久美, 髪谷 要

Metabolism of Benzoic Acid Contained in Drinkable Nutrients for Infants

Masayuki GOTOH, Kumi OTSUKA and Kaname KATURAYA

In order to evaluate the safety of benzoic acid (BA) from foods or medicines in infants, the state of BA metabolism and excretion ingested from drinkable nutrients to urinary hippuric acid (HA) was studied. Five boys were administered one placebo drink each which contained 17 mg BA. The urinary HA/creatinine concentration before drinking, 30 and 60 minutes after the administration were 0.26 ± 0.13 , 0.80 ± 0.26 and 0.73 ± 0.20 g/g, respectively. The urinary concentration ratio after 90 minutes was rapidly decreased, and after 120 minutes, it exhibited a value close to the basal level. The HA excretion pattern found in this report and that reported for adults in Gotoh (2004) were similar. However, HA concentration 0.80 g/g at 30 minutes after the administration showed a much larger difference than the estimated concentration (0.02 g/g) required from linear regression formula ($\text{HA g/g} = 0.024 \times \text{BA mg} - 0.388$) with the dose-response relationship in Gotoh's report. It was expected that not only the activities of metabolism and/or excretion, but also the safe intake levels of BA from foods or medicines might have been different between infants and adults.

キーワード：小児用栄養ドリンク剤、安息香酸、馬尿酸、高速液体クロマトグラフィー

緒 言

安息香酸は種々の食品や医薬品に保存や防腐を目的に使用されている。最近、勉学に励む児童が滋養強壮を期待して安息香酸含有の医薬品小児用栄養ドリンク剤を服用している光景を多々見かける。栄養ドリンク剤を毎日のように服用している姿は勤労成人のドリンク剤の飲用習慣に似ているものがある。本剤は医薬品であることから、滋養強壮以前の事柄として病中病後・食欲不振・栄養障害・発熱性消耗疾患・発育期・偏食児等の特定の容態に有効で

あり、本来はその改善のために利用するものである。著者らは、旺盛な成長期にある小児は余分かつ過剰な添加物を摂取することを可能な限り控えるべきであるという観点から、健康な小児が本来の治療目的から大きく逸脱して安息香酸含有栄養ドリンク剤を清涼飲料水を飲む感覚で安易に服用する習慣は避けるべきであると考えた。

本研究では、まず、市販の医薬品小児用栄養ドリンク剤中に含まれる安息香酸濃度を分析し、小児が1本服用した時の安息香酸摂取量と厚生労働省調査(2000年)の年齢別マーケットバスケット方式の数値¹⁾との比較、さらには安息香酸の1日摂取許容量(ADI)²⁾にどの程度寄与するかを検討した。次いで、インフォームドコンセント実施後に了解を得た10~13歳の健常男子5名に本ドリンク剤を服用してもらい、服用後3時間にわたり尿中馬尿酸濃度を測定して安息香酸の生体内代謝・排泄過程の成人との差異を比較検討した。

試料および分析方法

供試栄養ドリンク剤として安息香酸塩の添加が記載されている医薬品小児用栄養ドリンク剤(T製薬株式会社製造、50ml容量、服用対象年齢5歳以上15歳未満)を使用した。栄養ドリンク剤中の安息香酸濃度の測定は、試料50gに10%酒石酸溶液12ml、塩化ナトリウム30g、水75ml、シリコンオイル1滴を加えて水蒸気蒸留し、0.45 μ mメンブレンフィルターでろ過した後、下記に述べる高速液体クロマトグラフ(HPLC)による安息香酸、馬尿酸、クレアチニン同時分析法^{3,4)}に従った。

栄養ドリンク剤服用による安息香酸摂取の尿中馬尿酸排泄試験は、10~13歳の健常男子5名に対し、以下に述べる内容で実施した。なお、本研究は人体に対する無侵襲性疫学研究であるため、実施に先立ち、ボランティア5名の親に本研究の目的・内容を記載した書面を提示し十分なインフォームドコンセントを行い、了解された旨を和洋女子大学・倫理委員会の審査(研究の科学的・倫理的妥当性)と承認を受けた。

健常男子5名に栄養ドリンク剤1本(50ml)を服用してもらい、尿を経時的に採取した。尿の採取は服用前、服用後30分ごとに3時間まで7回採取し、合計35検体の尿試料を得た。

全ての尿試料について、馬尿酸およびクレアチニンの測定を行った。両化合物の分析は先に示したHPLCによる安息香酸、馬尿酸、クレアチニン同時分析法に従った。安息香酸、馬尿酸、クレアチニン、メチルアルコール(HPLC用)、リン酸二水素カリウム、リン酸、1-デカンスルホン酸ナトリウム、アセトニトリル(HPLC用)は和光純薬製を用いた。HPLCは島津製LC-6A形、UV検出器SPD-6A形、データ処理装置C-R6Aを使用した。HPLC測定の条件は次のとおりである。カラム:ステンレス製 ϕ 4.6mm \times L150mm、充填剤:TSKgel

ODS 80Tm、5 μ m（TOSOH製）。移動相：[20mMリン酸二水素カリウム溶液（pH3.3）＋3 mM 1-デカンスルホン酸ナトリウム]/アセトニトリル＝85/15。測定波長：225nm。流量：0.7ml/min。圧力：100kg/cm²。

結 果

本研究に用いた安息香酸含有小児用栄養ドリンク剤中の安息香酸塩濃度は、安息香酸として340mg/kgであった。従って、本剤を1本服用した場合、摂取する安息香酸量は17mgになる。また、栄養ドリンク剤分析時のHPLCクロマトグラムに本化合物の定性・定量を妨害するピークは認められなかった。

表1に栄養ドリンク剤（安息香酸17mg含有）を服用した時の服用前、服用後3時間までの尿中馬尿酸濃度（g/gクレアチニン）の小児5名の各データ、平均値および標準偏差値を示した。尿中馬尿酸濃度の平均値は服用30分後で最大になり、60分後には若干低下し、その後、漸次減少して120分後には服用前と同程度になった。この馬尿酸排泄の経時的变化のパターンは、先に成人において安息香酸含有食品節食時の馬尿酸排泄を検討した後藤ら³⁾の報告と類似する成績であった。また、t検定の結果、服用30および60分後の成績が統計的に有意（ $p < 0.01$ ）であった。

クレアチニン未補正の馬尿酸濃度から求めた馬尿酸の排泄速度は、服用後30および60分でそれぞれ4.6および3.8 μ g/minであり、服用後30分間で最も速かった。

表1 安息香酸含有小児用栄養ドリンク剤服用後の尿中馬尿酸濃度（g/gクレアチニン）

	服用前	30分後	60分後	90分後	120分後	150分後	180分後
A	0.09	0.99	0.80	0.38	0.22	0.14	0.12
B	0.31	0.58	0.58	0.36	0.19	0.21	0.15
C	0.43	1.05	0.94	0.48	0.25	0.23	0.14
D	0.29	0.93	0.87	0.53	0.31	0.18	0.15
E	0.16	0.47	0.46	0.34	0.27	0.22	0.18
平均値	0.26	0.80	0.73	0.42	0.25	0.20	0.15
標準偏差値	0.13	0.26*	0.20*	0.08	0.05	0.04	0.02

*： $p < 0.01$

考 察

本研究で使用した栄養ドリンク剤を1本服用した場合、安息香酸を17mg摂取することにな

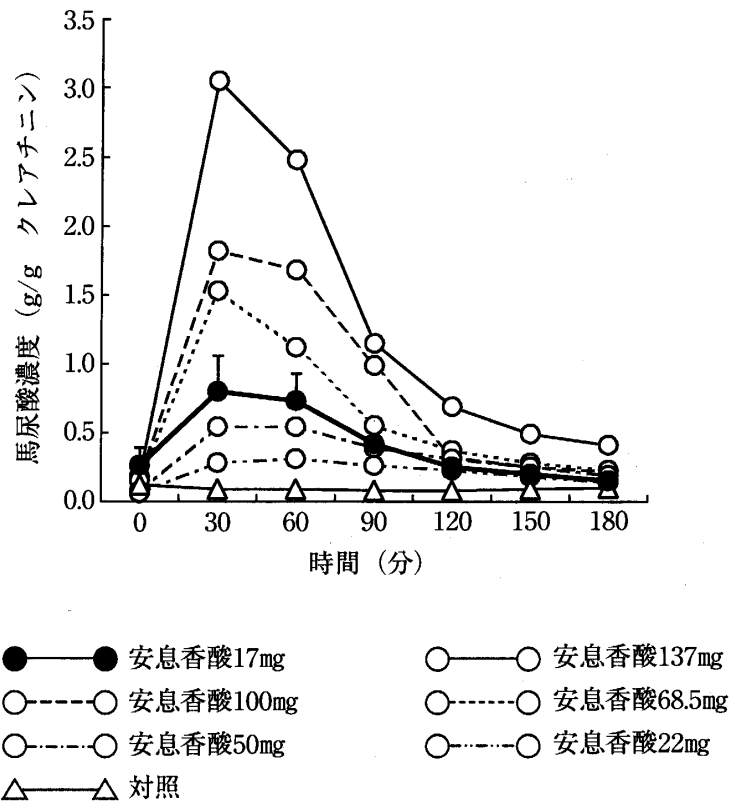
る。厚生労働省（2000年調査）は年齢別マーケットバスケット方式による安息香酸の摂取量（mg/日/人）は1～6歳、7～14歳、15～19歳、20～64歳および65歳以上で、それぞれ0.581、1.27、1.33、0.836および0.893mgであると示した。栄養ドリンク剤1本を対象年齢の小児（5歳以上15歳未満）が服用した場合、年齢別マーケットバスケット方式の安息香酸摂取量に対して、それぞれ5～6歳では29.3倍、7～14歳では13.4倍の安息香酸を摂取したことになる。マーケットバスケット方式で求められた数値は次に算出される添加物のADIに影響を与えることから、添加物摂取量の低値の見積もりは、添加物の安全性評価に大きな問題を引き起こすと考ええる。

文部科学省「学校保健統計調査」（平成14年度）⁵⁾によると、5歳児の平均体重は男子19.2kg、女子18.9kg、10歳児では男子34.9kg、女子34.8kgおよび15歳児では男子60.3kg、女子52.4kgである。また、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）は安息香酸のADIを5mg/kgとしている。JECFA提唱の値に体重を乗じたそれぞれのADIは、5歳児で96、95mg、10歳児で175、174mgおよび15歳児で302、262mgとなる。栄養ドリンク剤を1本服用して安息香酸を17mg摂取した場合、各年齢男女における安息香酸のADIに対する寄与率は5歳児では18%、10歳児では10%、15歳児では6%となる。

マーケットバスケット方式の調査に見られるように安息香酸は清涼飲料水や乾燥果実等種々の食品から摂取されることは事実である。しかし、昨今ではすでに特殊な状況ではなくなった日常的で無配慮な栄養ドリンク剤の服用は、多量の安息香酸の摂取を引き起こすので小児保健上慎まなければならないと考える。

図1に本研究（●安息香酸摂取量17mg）および後藤ら³⁾（○安息香酸摂取量137～22mg）の報告による安息香酸量と尿中馬尿酸濃度（g/gクレアチニン）の経時的変化を示した。結果に述べたように両報告での尿中馬尿酸排泄のパターンはほぼ同様であった。つまり、摂取後30分後に最大となり60分後にやや減少し、90分後以降は漸減した。しかし、本研究での尿中馬尿酸濃度は、安息香酸摂取量が17mgであったにも関わらず後藤らの安息香酸量22mg摂取時の尿中馬尿酸濃度よりもはるかに高値であった。特に、本研究で示された服用30分後における尿中馬尿酸濃度平均値0.80g/gクレアチニンは、後藤らの提示した用量-反応関係（相関係数0.98）に従う回帰直線式 $Y = 0.024X - 0.388$ （X：安息香酸量、Y：尿中馬尿酸濃度）から算出された尿中馬尿酸濃度の推計値0.02g/gクレアチニンと大きな差異があった。このことは、本研究は被験者数が少数であることが起因しているかも知れない。また、小児と成人の代謝・排泄の活性の相違が原因であることが考えられる。もし数値の不整合の理由が後者であるならば、小児は成人に比べ、異物である安息香酸を速やかにかつ旺盛な活力で代

図1 安息香酸摂取量と尿中馬尿酸濃度（g/gクレアチニン）の経時的変化。
（本研究および後藤ら³⁾の報告による）



謝・排泄していることになる。言い換えれば複数の関連臓器に多大な負荷を与えていることになる。人体のホメオスタシスの機能を考慮した場合、小児は成人に比べ生体により不都合な影響を受けている可能性がある。今後、さらに低年齢を対象とし、年齢間における異物代謝の差異を詳細に検討する計画である。

要 約

- 1) 栄養ドリンク剤1本中の安息香酸含有量は17mgであり、これを小児が服用した場合、厚生労働省調査マーケットバスケット方式の年齢別安息香酸摂取量（mg/日/人）に対して、5～6歳では29.3倍、7～14歳では13.4倍であった。また、ADIに対する寄与率は5歳児では18%、10歳児では10%、15歳児では6%であった。
- 2) 小児が本栄養ドリンク剤を服用した時、尿中馬尿酸濃度（g/gクレアチニン）は30分後に最大となり、漸次減少して120分後には服用前と同程度になった。その排泄パターンは成人に安息香酸含有食品を節食させて検討を行った後藤ら³⁾の報告とほぼ同様であった。しかし、本研究における服用30分後の尿中馬尿酸濃度0.80g/gクレアチニンは、彼らの提

示した用量-反応関係に従う回帰直線式から算出された推計値0.02g/gクレアチニンと大きく異なり、安息香酸の代謝・排泄作用の活性は小児と成人とでは大きく異なることが推察された。

謝 辞

本研究の尿試料採取にあたり甚大なご協力を頂いた和洋女子大学千葉千鶴様に厚くお礼を申し上げます。

文 献

- 1) 細貝祐太郎、松本昌雄監修、食品安全性セミナー 2 食品添加物、32-35、2001、中央法規
- 2) 日本薬学会編、衛生試験法注解、441-445、1990、金原出版
- 3) 後藤政幸、宮川豊美、髯谷要、その他、食品中安息香酸の摂取量と尿中馬尿酸濃度の用量-反応関係、和洋女子大学紀要 (家政系編)、第44集121-126、(2004)
- 4) Ogata M. and Taguchi T.: Simultaneous determination of urinary creatinine and metabolites of toluene, xylene, styrene, ethylbenzene and phenol by automated highperformance liquid chromatography. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **61**, 131-140 (1988)
- 5) 厚生統計協会編、国民衛生の動向、臨時増刊50巻9号、452、2003、厚生統計協会発行

後 藤 政 幸 (家政学部健康栄養学科教授)

大 塚 久 美 (家政学部健康栄養学科助手補)

髯 谷 要 (家政学部服飾造形学科助教授)